Lane Medical Library

Über Lokalanästhetika

unter besonderer Berücksichtigung eines Base-gepufferten Novocain-Suprareninpräparates

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Hilde Baumgärtner
Zahnärztin
aus Mannheim

HEIDELBERG 1931

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Geheimer Medizinalrat
Prof. Kallius.

Referent:
Prof. Dr. Blessing.

1931.

Druck der Buch- und Steindruckerei Gottl. D. Meyer, Libau

Einteilung.

Einleitung: Zur Geschichte der Lokalanästhesie.

Hauptteil: A. Das Cocain und seine Ersatzpräparate.

1) Tropacocain.
2) Eucain-A.
3) Eucain-B.
4) Holocain.
5) Acoin.
6) Orthoform.
7) Nirvanin.
8) Anästhesin.
9) Stovain.
10) Alypin.
11) Novocain.

B. Die Bedeutung des Nebennierenextraktes für die Lokalanästhetica und seine Wirkung.

C. Verschiedene Herstellungsarten der betäubenden Lösungen und ihre Nachteile.

D. Vorteile von alkalisch gepufferten gegenüber sauer gepufferten Lösungen.

E. Versuche mit dem Base-gepufferten Novocain-Suprareninpräparat.

Schluß: Nachteil des Präparates.

Von jeher geht das Bemühen des Arztes dahin, seinen Patienten eine möglichst schmerzlose Behandlung zuteil werden zu lassen. Bis ins früheste Altertum reichen die Versuche zurück, Arzneimittel zu entdecken, die diese berechtigte Forderung erfüllen sollten. Die ältesten schriftlichen Überlieferungen berichten uns von den Gebräuchen der Ägypter, Chinesen sowie griechischer und römischer Ärzte, die die berauschenden Eigenschaften gewisser narkotischer Pflanzensäfte kannten und sie in Form von Tränken den Kranken reichten, um ihre Schmerzen bei chirurgischen Eingriffen zu lindern. Schon im Mittelalter wandte man narkotische Inhalationen zur Erzeugung allgemeiner Anästhesie an. So hört man etwa um 1100 n. Chr. von sogenannten Schlafschwämmen, die, mit dem Saft der wundertätigen Alraunwurzel, des Opiums und Bilsenkrauts angefeuchtet, dem Patienten in die Nase eingeführt wurden, um ihn in Schlaf zu versetzen.

Diese Narkotisierungsmethoden konnten sich jedoch auf die Dauer nicht behaupten, da sie zu gefährlich und unvollkommen waren. Neue Anregungen auf diesem Gebiet brachten erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts die Entdeckung einiger Anästhetika mit sich, die teils zur Narkose, teils zur Lokalanästhesie verwandt wurden. Den ersten großen Erfolg auf dem Gebiet der Lokalanästhesie konnte im Jahre 1860 Richardson erzielen. Es gelang ihm, mit Hilfe eines Äthersprays, Schmerzlosigkeit der Haut bezw. Schleimhaut zu erzielen, eine Methode, die sich bis in die heutige Zeit erhalten hat in der Aufspritzung von Chloräthyl.

Mit der Entdeckung des Cocains, das im Jahre 1860 zum ersten Mal aus den Blättern des Cocastrauches (Erytroxylon Coca) dargestellt wurde, und seiner Einführung in den Arzneischatz nahm die Lokalanästhesie einen großen Aufschwung. Aufmerksam auf die merkwürdigen Eigenschaften dieses Baumes wurde die europäische, wissenschaftliche Welt durch die

Mitteilungen von Reisenden wie Tschudi und Pöppig. Danach war die Wirkung der Blätter bei den Eingeborenen Südamerikas, so bei den Bewohnern von Peru und Bolivien, schon lange bekannt. Sie kauten sie als ein Mittel, daß das Nahrungs- und Schlafbedürfnis herabsetzt und allgemein anregend wirkt. Auch heute noch werden die Blätter dieser Wirkung wegen bei den Eingeborenen sehr geschätzt. Scherzer konnte als erster über die anästhesierenden Eigenschaften des Mittels berichten. Er beobachtete, daß beim Kauen von Cocablättern auf der Zunge ein Gefühl der Taubheit hervorgerufen wird. Er war es auch, der die erste größere Menge Cocablätter nach Europa brachte, aus denen dann Wöhler 1860 das Cocain darstellte, das sofort ausgedehnte Verwendung fand. Bald jedoch gaben die hochgradige Toxizität, die man an Tierversuchen feststellte, und zahlreiche Vergiftungserscheinungen, ja einige Todesfälle Veranlassung, sich nach weniger giftigen Ersatzpräparaten umzusehen. In der Mehrzahl traten diese schweren Vergiftungserscheinungen infolge zu hoch genommener Dosen auf. Es wurden mitunter 20- und mehrprozentige Lösungen zur Injektion verwendet. So beschränkt man sich heute darauf, das Cocain als Oberflächenanästheticum in 2—10% Konzentration zu verwenden, da es wegen seiner geringen Resorbierbarkeit und Adsorbierbarkeit an Gewebskolloide von der Schleimhaut nur langsam in den Blutkreislauf gelangt und eine gute Anästhesie erzeugt, ohne allgemein toxische Erscheinungen hervorzurufen. Im Laufe der Jahre wurden eine ganze Menge Ersatzpräparate entdeckt, von denen ich über die wichtigsten kurz berichten will.

Das Tropacocain.

Im Jahre 1891 entdeckte Giessel in den javanischen Cocablättern ein neues Alkaloid, das von Liebermann als Benzoylpseudotropein erkannt, synthetisch dargestellt und als Ersatzmittel für Cocain empfohlen wurde. Das von Chadbourne Tropacocain genannte Salz ist ein weißes, leicht in Wasser lösliches kristallinisches Pulver, das sich durch viel geringere Giftigkeit auszeichnet. Seine Lösungen sind längere Zeit haltbar und gut durch Hitze zu sterilisieren, ohne Schädigung

des Alkaloids. Es fand bald vielseitige Verwendung zu lokalanästhetischen Zwecken, allerdings nur da, wo es auf lange Dauer der Anästhesie nicht ankam, da es bei geringerer Giftigkeit eine wesentlich flüchtigere Wirkung als das Cocain zeigte. Ab und zu traten auch sekundäre Ödeme der Gewebe auf. Zu Zahnextraktionen empfahl es Bauer in 4—5% Lösung. Bis zur Einführung des Novocains konnte man das Tropacocain wohl zu den ersten der Cocainersatzpräparate rechnen.

Das Eucain — A.

Ein von Merling 1896 künstlich dargestelltes Alkaloid, dem Vinci den Namen gegeben hat, steht sowohl nach seiner chemischen Konstitution als seiner physiologischen Wirkung auf den lebenden tierischen Organismus dem Cocain sehr nahe. Zu therapeutischen Zwecken wird das salzsaure Salz des Alkaloids verwendet, farblose, glänzende Kristalle, die zu 10% in Wasser löslich sind. Die Giftigkeit des Eucain-A ist gegenüber dem Cocain nur gering, doch verlor es bald wegen seiner starken Reizwirkungen und Hyperämie des Gewebes als Cocainersatzmittel an Bedeutung.

Das Eucain — B.

1897 stellte Vinci ein dem Tropacocain verwandtes Alkaloid her, das er Eucain-B benannte. Es ist ein weißes, kristallinisches Pulver, ebenfalls weniger giftig als Cocain. Es zeigt nur in geringem Maße unangenehme Nebenerscheinungen, ähnlich dem Eucain-A. Nach Vinci ist das Eucain-B viermal weniger giftig als Cocain. Zur Anästhesie des Alveolarfortsatzes werden 0,2—3% Lösungen empfohlen. Die Eucainanästhesie ist von etwas kürzerer Dauer als die Cocainanästhesie bei gleichartiger Anwendung.

Holocain und Acoin

sind zwei weitere Ersatzpräparate, die im Jahre 1897 in den Handel gebracht wurden, wegen ihrer toxischen Wirkungen aber nur mit größter Vorsicht angewandt werden konnten. Braun berichtet, daß die Dauer der Acoinanästhesie um das

Vielfache größer sei, als die durch Cocainlösungen gleicher Konzentration hervorgerufene. Aber dieser Vorteil wird durch die schon erwähnte starke toxische Wirkung sehr in den Hintergrund gestellt. Man sah infolgedessen bald von der Verwendung des Holocain und des Acoin ab.

Orthoform.

Eingehendes Studium der Chemie der Cocainpräparate gab die Anregung zur Darstellung der Anästhetica der Orthoformgruppe. Einhorn und Heinz stellten das Orthoform dar, ein weißes, schwer wasserlösliches Pulver, das in der Hauptsache als Streupulver Verwendung findet. Trotz seiner Schwerlöslichkeit wurde das Orthoform auch zur Injektion benutzt. Nach Brauns Urteil kommt es allerdings für die örtliche Anästhesie bei Operationen nicht in Frage. Bonnard aber gebraucht zur Injektion eine Lösung, die er sich herstellt aus einer Mischung von 4 Teilen destillierten Wassers mit je 10 Teilen neutralem und salzsaurem Orthoform. Nach 5 Minuten konnte die fast schmerzlose Extraktion vorgenommen werden. Eine besondere Bedeutung erlangte es aber nicht, ebensowenig das

Nirvanin,

ein ebenfalls von Einhorn und Heinz dargestellter Körper, der dem Orthoform ähnlich ist; da es leicht wasserlöslich ist, hat man es zur Injektion verwendet. (Zur Extraktion wurde eine 5% Lösung benutzt). Wegen seiner starken Reizwirkungen aber, die sich in schmerzhafter Ödembildung und erschwerter Wundheilung äußerten, ist man jedoch bald davon abgekommen.

Das Anästhesin.

Es wurde 1902 von Ritsert dargestellt als ein weißes, geruchloses Pulver. Da es sehr geringe Löslichkeit besitzt, ist es nur in beschränktem Maße als Anästheticum zu gebrauchen. Es findet auch mehr in Form von Salben und als Streupulver zu Anästhesierungszwecken Anwendung. Bei Gewebsinjektionen ruft es ebenfalls Reizerscheinungen hervor.

Von neueren Anästhetiça gewannen hauptsächlich drei an Bedeutung: Das Stovain, das Alypin und das Novocain.

Das Stovain.

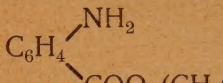
Unter dem Namen Stovain wurde von dem französischen Chemiker Fourneau 1904 ein weiteres Ersatzmittel in den Handel gebracht. Es ist leicht wasserlöslich und kristallisiert in weißen, glänzenden, feinen Schüppchen. Besonders Reclus setzte sich begeistert für dieses Mittel ein und rühmte es als vollkommenen Ersatz für Cocain. Brauns Untersuchungen bewiesen aber, daß das Stovain wegen seiner Reizwirkungen nicht höher zu bewerten war, als die anderen Cocainersatzpräparate. Es besitzt außerdem den Nachteil, daß es sich wegen seiner gefäßdilatierenden Wirkung nicht mit Suprarenin kombinieren läßt. Da die Nebennierenpräparate ein unentbehrlicher Bestandteil der Injektionslösungen geworden sind, fällt dieser Umstand schwer ins Gewicht.

Das Alypin.

Das Alypin wurde im Jahre 1905 von Impens und Hofmann dargestellt. Es besitzt gleich dem Stovain sehr stark anästhesierende Eigenschaften. Trotzdem auch dieses Mittel gefäßerweiternde Wirkung aufweist, wurden durch Kombination mit Suprarenin gute Resultate erzielt. Da es hinsichtlich seiner anästhesierenden Potenz im Verhältnis zu seiner geringeren Giftigkeit dem Cocain und den bisher entdeckten Ersatzpräparaten überlegen war, wurde es weitgehend als Anästheticum gebraucht. Außerdem sind die Lösungen von großer Haltbarkeit und leicht sterilisierbar. Peckert trat schon 1905 sehr für die Verwendung des Alypins in der Zahnheilkunde ein. Er benutzte hauptsächlich 2% Lösungen zu Extraktionen und konnte nur wenig unangenehme Nebenerscheinungen bemerken. In seinem 1916 erschienenen Bericht „Kritische Bemerkungen über die gebräuchlichsten Localanästhetica in der Zahnheilkunde“ tritt Blessing sehr für das Alypin ein und kommt auf Grund seiner langjährigen klinischen Erfahrungen zu dem Ergebnis, daß Alypin gegenüber dem Novocain für zahnärztliche Zwecke manche Vorzüge besitzt.

Das Noyocain.

Die weiteste Verbreitung der im Laufe der Jahre entdeckten Ersatzmittel fand wohl das Novocain, das von Eichhorn 1905 dargestellt wurde und von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht wird. Es gehört wie das Stovain und das Alypin chemisch der Gruppe der Alkaminester der Benzoesäure an. Es ist das salzsaure Salz des Esters der p-Aminobenzoesäure mit dem Diäthylaminoäthylalkohol.



Das Salz kristallisiert aus Alkohol in Nädelchen, die bei 156° schmelzen und sich im Verhältnis 1 : 1 in Wasser zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit lösen.

	Toxizität beim Meerschw. intraven. n. Hofmann und Kochmann pro kg.	Dauer der Wirkung 0,4 gr einer 0,05% Lös. subepit.	Gefäßerweiternd	Reaktion	Lokale Reizwirkung	Gewebsschädigung	Wasserlöslichkeit	Sterilisierbar	Kombination mit Suprarenin
Cocain	0,050=1	12'	—	neutral	— sekund. Ödem	—	1 : 0,5	nein	ja
Tropacocain	0,200=1/4	8'	++	—		—	1 : 0,5	ja	nein
Novocain	0,400=1/8	9'	—	—	—	—	1 : 1	„	ja
Eucain	0,300=1/6	11'	+	—	—	—	1 : 0,3	„	nein
Alypin	0,075=10/15	0'	+	+—	nach Braun; +	—	1 : 1	„	schlecht
Stovain	0,250=1/5	—	++	sauer	++	++ in 2% Gangrän	1 : 2	„	nein
Holocain	0,250=1/5	8'	—	—	++	—	2 : 5%	ja, in Porzellan	„
Acoin	0,150=1/3	25'	— —	—	+	0,5% hinterlassen Infektion	6%	stark lichtempfindl.	„

Es übt pharmakologisch die gleiche Wirkung auf periphere sensible Nerven aus, wie das Cocain, nur bedarf es etwas stär-

kerer Konzentration, die aber durch seine geringere Giftigkeit wieder aufgehoben wird. Müller konnte auf Grund von Versuchen obige Tabelle zusammenstellen, die die Vorzüge des Novocains gegenüber dem Cocain und einigen anderen Ersatzpräparaten erkennen läßt.

Nach Braun soll ein Cocainersatzpräparat 5 Bedingungen erfüllen, bevor es für brauchbar erachtet werden kann:

1) Es soll im Verhältnis zu seiner absoluten anästhetischen Potenz weniger giftig sein als Cocain.
2) Es darf nicht die geringste Gewebsschädigung machen.
3) Es soll wasserlöslich sein.
4) Es muß sich mit Suprarenin kombinieren lassen.
5) Es muß gut in die Schleimhaut eindringen.

Da das Novocain diese Eigenschaften in ausgezeichneter Weise besaß, wurde es bald allgemein aufgenommen und führte in kurzer Zeit zur Verdrängung des Cocains. Eine pharmakologische Prüfung des Novocains durch Biberfeld ergab eine 3—4 mal geringere Giftigkeit gegenüber dem Cocain; Läwen nimmt sie noch geringer, etwa 7 mal an. Eine vollkommene Entfaltung seiner wertvollen Eigenschaften, besonders die längere Wirkung und Dauer der Anästhesie, wurde erst durch die Kombination des Alkaloids mit dem synthetisch hergestellten Suprarenin erreicht, und so erfreut es sich noch heute großer Beliebtheit und weitgehendster Verbreitung als zahnärztliches Lokalanästheticum.

Die eigenartige pharmakologische Wirkung des Nebennierenextraktes besteht in einer vorübergehenden Steigerung des Blutdrucks, die schon bei sehr kleinen Dosen eintritt. „Die Ursache dieser Blutdrucksteigerung ist darin zu sehen, daß das Mittel einmal die Herztätigkeit direkt steigert und ferner, daß es die Arterien und Kapillaren zur Kontraktion bringt. In großen Dosen gegeben wirkt es als schweres Gift und tötet schon nach kurzer Zeit die Versuchstiere unter lähmungsartigen Symptomen und starker Blutdruckerniedrigung, die der Blutdrucksteigerung folgt.“ Zunächst wandte man die anämisierende Eigenschaft des Nebennierenextraktes auf dem

Gebiete der Laryngologie und Rhinologie therapeutisch zur Blutstillung bei Operationen an. Braun war es besonders, der auf Grund eingehender experimenteller und praktischer Versuche mit Suprarenin dasselbe als wertvolles Hilfsmittel auf allen Gebieten der Lokalanästhesie empfahl. Er wies nach, daß z. B. eine Suprareninlösung von der Konzentration 1 : 100 000 bereits imstande ist, damit infiltriertes Gewebe soweit blutleer zu machen, daß beim Anschneiden nur größere Gefäße bluten. Die Kombination solcher Extrakte mit Cocain bewirkte eine starke Steigerung der örtlich anästhesierenden Fähigkeit des Cocains, nämlich einerseits eine langsamere Abschwemmung des Giftes aus dem Gewebe, hervorgerufen durch die Unterbrechung der normalen Durchblutung, andererseits eine längere und tiefere Anästhesie, da das Mittel länger an seinen Ort gebunden bleibt. Für die Chirurgie war die Entdeckung dieser Eigenschaften des Nebennierenextraktes natürlich von größtem Wert, denn die Möglichkeit, in blutleerem Operationsfeld, selbst bei jedem beliebigen Eingriff, operieren zu können, kann nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Die Frage der Herstellung einer einwandfreien Betäubungsflüssigkeit hat die Wissenschaft seit Jahren beschäftigt, ohne daß es jedoch gelungen wäre, dieses praktisch wichtige Problem zur allgemeinen Zufriedenheit zu lösen. Immer noch gehen die Ansichten weit auseinander, ob zur örtlichen Betäubung eine fertige Lösung zu benutzen, oder ob sie aus Tabletten oder Ampullen herzustellen sei. Die Bereitung von Novocainlösungen aus Tabletten hat viele Gegner. Unter anderen lehnt Münch die Herstellung der Lösung aus mit Suprarenin gepaarten Tabletten ab, da dieselben an Wirksamkeit verlieren und sich zersetzen können. Die durch einfaches kaltes Auflösen der Komprette gewonnene Flüssigkeit kann streng genommen nicht als steril gelten, da es die Tabletten nicht sind.

Man hat in den käuflichen Anästhesietabletten sowohl in frischem Zustand als auch durch das wiederholte Öffnen ihrer Behälter häufig Bakterien nachgewiesen, die ja auch einmal

pathogener Natur sein können. Durch das Abkochen, das infolgedessen zur Erzielung einer sterilen Lösung nötig ist, tritt aber eine ganz unberechenbare Änderung der Salzkonzentration ein, die Novocaindosis steigt, die ursprünglich isotonische Lösung wird hypertonisch. Münch empfiehlt daher die Herstellung einer Standardlösung für einige Tage aus Trockenampullen, in denen die betäubende Substanz — also das Novocain — mit den Ringersalzen in einem solchen Verhältnis gemischt ist, daß bei Verwendung von 1000 gr Flüssigkeit eine 3% Lösung sich ergibt. Um überflüssiges Umschütten und Eindringen von Bakterien zu vermeiden, bewahrt er sie in einem eigens konstruierten Erlenmeyerkolben auf. Dieser besitzt ein besonderes Ausflußrohr, das durch eine aufgeschliffene Glashaube luftdicht abgeschlossen ist. Auf einer Innenfläche trägt der Kolben in feiner Streifenform einen Silberaufschlag (olygodynamischer Wirkung halber). Auf diese Weise kann hygroskopisches Salz durch Aufsaugen von Dampf nicht verklumpen und am Ampullenhalse haften bleiben. Es wird erst dann eingeführt, wenn die Flüssigkeit nach einigen Minuten Aufkochens nicht mehr dampft. Münch rühmt besonders die Billigkeit des Verfahrens und die geringe Gefahr einer fehlerhaften Fertigstellung der Lösung.

Versuche, die Nachteile der aus Tabletten angefertigten Lösung durch Herstellung von Ampullenpräparaten zu vermeiden, führten zu der Feststellung, daß infolge der in den Ampullen befindlichen Luftmenge eine Zersetzung des Suprareninzusatzes eintritt, demzufolge die Lösung eher als eine aus Tabletten hergestellte toxisch wirkt und Infiltrate, zum Teil auch ausgesprochene Entzündungserscheinungen hervorruft. Schon früher hat man, um eine Schädigung durch die Lösung, bzw. ihr beigegebene Zusätze, zu vermeiden, alkalifreies Glas genommen, da so ein Säurezuschuß zwecks Neutralisierung entbehrlich ist. Ferner hat man ungefärbtes und wasserklares Glas empfohlen, um etwaige Verfärbungen leicht erkennen zu können.

Ein großer Fortschritt beruht nach Bahrmann in der Einführung der von der I. G. Farbenindustrie hergestellten Iso-

Doppelampulle, die sich dadurch auszeichnet, daß das Novocain gesondert und ohne Zusätze in praktisch luftleerem Raum in Pulversubstanz sich vorfindet und erst kurz vor dem Gebrauch mit der gleichfalls getrennt aufbewahrten Flüssigkeit zusammengebracht wird. Da bei der Herstellung der Lösung jeder Kontakt mit der Außenwelt fehlt, wird die Sterilität gewahrt.

Fischer lehnt ebenfalls die Ampullenlösung in ihrer alten Form ab. Das Suprarenin, dessen Anwesenheit in der Lösung aus bereits genannten Gründen erforderlich ist, ist gegen Spuren von Alkali äußerst empfindlich. Will man sich daher die Anwendungsweise von Lösungen mit alkalischer oder neutraler Reaktion zu eigen machen, dann ist dies nur möglich, wenn das Suprarenin unmittelbar vor Gebrauch zugesetzt wird. Alle anderen Lösungen aber, in denen das Suprarenin bereits enthalten ist, so die Ampullenlösungen, müssen durch irgend welche Zusätze an Säuren haltbar gemacht werden. Jeder weitere Stoff aber, der der Lösung außer den wirksamen Substanzen Novocain und Suprarenin zugesetzt wird, macht das Mittel unnötig körperfremder und ruft somit Störungen und Reize hervor. Ob man dem Anästheticum ein sogenanntes Reiztherapeuticum oder eine schwache Säure als Konservierungsmittel zusetzt, in beiden Fällen ist eine unerwünschte, unnötige Aciditätserhöhung (H — Jonenvermehrung) im Gewebe zu erwarten. Derart sauer reagierende Lösungen geben, bevor sie durch das Blut in ihre alkalische Form übergeführt werden und ihre anästhesierende Wirkung ausüben können, mehr Giftstoffe ab, als eine von vornherein alkalische Lösung. Das Reizmittel ruft also eine lokale Stoffwechselstörung hervor. „Diese aber", sagt Wittkop, „verursacht eine verringerte Sauerstoffzufuhr und vermehrte Säurebildung (Milchsäure — Kohlensäure), unter deren Einwirkung der uns unter dem Namen „Entzündung" bekannte Symptomenkomplex oder ein Teil desselben als Abwehrmaßnahme des Organismus entsteht". Langecker weist in einem Aufsatz auf die Notwendigkeit hin, nicht nur stets farblose, sondern auch stets frisch bereitete Lösungen zu verwenden. Über die Verwendbarkeit gelb gewor-

dener Novocain — Adrenalinlösungen in Ampullen wurden von Langecker Adrenalin — und vergleichende Toxizitätsbestimmungen in farblosen und gelb gewordenen Lösungen ausgeführt. Noch vor der Gelbfärbung kommt es zu einem Nachlassen der Adrenalinwirksamkeit. Diese Erscheinungen beruhen auf der Einwirkung des Novocains auf das Adrenalin. Es reagiert die Aminogruppe im Benzolkern des Novocains mit den beiden Phenolhydroxylen des Adrenalins. Die mit dem Gelbwerden sich steigernde Toxizität äußert sich nur bei subcutaner Injektion. Das nach Kochmann zur Steigerung der anästhesierenden Wirkung zugesetzte Kaliumsulfat soll das Gelbwerden und damit die Zerstörung des Adrenalins in der Novocainlösung fördern.

Nach Fischer muß die betäubende Lösung eine streng physiologische Zusammensetzung zeigen, vor allem eine isotonische und isojonische blutalkalische Beschaffenheit aufweisen. Die Isojonie einer Lösung wird durch sogenannte Puffersalze gewährleistet.

Dorbowsky versteht unter Pufferung „die Eigenschaft verschiedener Salze, durch gegenseitige Reaktion oder Veränderung ihres Aufspaltungszustandes in Jonen plötzlich eintretende Änderung des ph-Jonengehaltes in der Lösung auszugleichen." Die Pufferlösung wird in der allgemeinen Medizin auch zu therapeutischen Zwecken verwendet. Von Gaza und Brandi versuchten nun, angeregt durch den Gedanken, daß der Entzündungsschmerz zum Teil auf einer Veränderung der lokalen Stoffwechsellage beruht, durch Gewebsalkalisierung den veränderten ph-Gehalt auszugleichen und so den Entzündungsschmerz zu beseitigen.

Gros und Läwen zeigten schon vor 20 Jahren in ihren Versuchen, daß alkalische Novocainlösungen eine bessere Wirkung zeigten als die damals üblichen sauer reagierenden. Gros kam nach der Überlegung, daß die Vorgänge die sich bei der Lokalanästhesie am peripheren Nerven abspielen, vergleichbar sind mit denen, die im zentralen Nervensystem unter der Wirkung der Narkotica erfolgen, zu dem Schluß, daß der eigentlich wirksame Bestandteil in den Lösungen der Salze

der Lokalanästhetica die freie Base ist, die durch hydrolytische Spaltung in der Lösung entsteht. Auf Grund exakter Messungen am Nervus ichiadicus des Frosches und durch Quaddelversuche glaubte Gros schließen zu können, daß es möglich ist, stärker anästhesierende Lösungen als bisher herzustellen, wenn man nicht die Chloride, sondern die Bikarbonate der Lokalanästhetica verwendet. Gros erklärt das damit, daß analog dem von Overton für die Alkaloide gefundenen Gesetz die Basen der Lokalanästhetica stärker wirken, als deren Salze. Die Basen der örtlich anästhesierenden Substanzen sind aber sehr schwer wasserlöslich, so daß man sie selbst nicht zur praktischen Verwendung heranziehen kann. Bei Zusatz von Natriumbikarbonat zu den Lösungen der Lokalanästhetica wird deren hydrolytische Spaltung stärker, damit der Gehalt an Base größer und infolgedessen die anästhesierende Potenz der Lösung höher.

Nach Läwen erwiesen sich diese Lösungen von Natriumbikarbonat als besonders brauchbar für Zahnextraktionen. Er beobachtete ein rasches Zustandekommen besonders der Leitungsanästhesie. Er sieht den raschen Eintritt der Schmerzlosigkeit als beweisend dafür an, daß die Novocainbikarbonate schnellere Leitung zu erzielen vermögen als die Chloride. „Der Hauptwert der Bikarbonatlösungen liegt darin," schreibt Läwen, „daß sie uns gestatten, mit Hilfe des ungiftigsten der z. Zt. bekannten Anästhetica eine rascher eintretende und länger anhaltende Leitungsanästhesie herzustellen, als es bisher beim Gebrauch der Chloride der Fall war."

Es hat seither nicht an Versuchen gefehlt, diese Beobachtungen Gros, und Läwens praktisch verwertbar zu machen. Zu diesem Zwecke waren nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten zu überwinden; mit der Erhöhung der Wirksamkeit mußte nämlich eine geringe Haltbarkeit der Lösungen in Kauf genommen werden.

Während die üblichen schwach sauren Novocainlösungen des Handels praktisch unbegrenzt haltbar sind, tritt in neutralen oder schwach alkalischen Lösungen allmählich Verseifung des Novocains unter Aufspaltung in die an sich unwirksamen

Spaltprodukte p-Aminobenzoesäure und Diaethylaminoaethanol ein. Wenn diese Spaltung auch außerordentlich langsam verläuft, so kann sie doch im Laufe von Monaten einen merkbaren Verlust an Wirksamkeit bedingen.

Brandi machte anschließend an die von Läwen und Gros erkannte Tatsache Versuche mit alkalischen Novocainlösungen. Er verwandte erstens Phosphatgemische als sogenannte Pufferlösungen, wodurch ein genau charakterisiertes ph festgelegt war; zweitens waren diese Lösungen durch Kochsalzzusatz isotonisch gemacht und außerdem jedesmal frisch zubereitet. Seine Versuche ergaben folgendes:

1. Im Quaddelversuch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den gewöhnlichen und den genau gewebsneutral gepufferten alkalischen Lösungen. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Novocain-Chloridlösungen ohne Pufferungsvermögen sind und daher sofort nach der Injektion die Reaktion der Gewebe annehmen.
2. Gepufferte, saure Novocainlösungen (ph = 5,4) zeigten verzögerten Eintritt der Anästhesie, kürzere Wirkung und stärkere Nachschmerzen.
3. Leicht alkalisch gepufferte Novocainlösungen (etwa ph = 7,8 — 8) zeigten in gleichen Konzentrationen doppelte Anästhesiezeit, in halben Konzentrationen gleich lange Anästhesiezeit.
4. Stärkere alkalische Lösungen (bis ph = 8,6) zeigten die gleiche Wirkung wie die Lösung mit ph = 8, wiesen aber leichte Gewebsschädigungen auf. Die Anästhesierungszeit war zum Teil außerordentlich lang, bis über 24 Stunden hinaus.

Gissel prüfte in Weiterführung der Gros'schen Versuche über die Wirkungssteigerung der Lokalanästhetica den Einfluß der Reaktion des Lösungsmittels auf die Novocainwirkung. Bei den Quaddelversuchen Gissels ergab sich, daß die Wirkungsgrenze für Novocainchlorid bei 0,1 %, für Novocainbikarbonat bei 0,03 % lag. Bei der Leitungsanästhesie am Finger

fand sich bei Verwendung des Bikarbonats eine Verlängerung der Anästhesiedauer und schnelleres Eintreten der Betäubung. Bei der Infiltrationsanästhesie war es ziemlich gleichgültig, ob die Salze als Chloride oder Bikarbonate zur Anwendung kamen.

Fischer benutzt als alkalische Pufferlösung die Doppelampulle Woelm, die eine Phosphatlösung getrennt von den trocken im Vacuum aufbewahrten Salzen Novocain und Suprarenin, exakt dosiert, enthält, sodaß jeder Zeit eine frisch hergestellte Lösung verwendet werden kann. Da die Puffersalze, ähnlich wie Suprarenin, sehr labil sind und nach erfolgter Auflösung in Wasser verbraucht werden müssen, bleibt nur eine Trennung der Lösungsbestandteile der Weg, der zur Herstellung einer einwandfreien Lösung führt.

Die nähere Untersuchung der Steigerung der Wirksamkeit durch Alkalisierung der Novocainlösungen hat nun ergeben, daß es der durch Alkali in Freiheit gesetzte Teil an freier Novocain-Base ist, der diese Wirksamkeitssteigerung verursacht. In weiterer Verfolgung dieser Feststellung wurde nun versucht, die alkalische Pufferung von Novocainchlorhydratlösung statt durch anorganische Salze durch Zusatz von bestimmten Mengen der Novocainbase zu erreichen.

Es hat sich dabei überraschender Weise ergeben, daß Novocain-Chlorhydratlösung imstande ist, für diesen Zweck genügende Mengen der sonst wasserunlöslichen Novocainbase zu lösen und, daß derartig gepufferte Lösungen wesentlich stabiler sind als auf andere Weise alkalisierte Novocainlösungen.

Von den Höchster Farbwerken wurden mir zu Versuchszwecken eine Anzahl dieser Base-gepufferten Novocain-Suprareninpräparate in Trockenampullen zur Verfügung gestellt, die ich mit liebenswürdiger Erlaubnis von Herrn Professor Blessing am Patientenmaterial der Zahnärztlichen Poliklinik in Heidelberg auf ihre Brauchbarkeit zu Extraktionszwecken untersuchen konnte. Der Vorteil dieses Präparats liegt darin, daß es mit Hilfe der Substanz gelingt, eine stets frische, selbstbereitete Lösung zu erhalten, die mit der erforderlichen Alkalität versehen ist.

Der Inhalt einer Trockenampulle ist so bemessen, daß er, in 2,2 ccm destilliertem Wasser gelöst, eine 2% blutisotonische Lösung mit einer ph von 7,3, der erfahrungsgemäß besten Konzentration, ergibt. Die Pufferung, die zu dem genannten ph-Wert führt, ist also hierbei nicht durch Zusatz irgend eines fremden Salzes, sondern lediglich durch ein Gemisch von Novocain-Chlorhydrat mit Novocain-Base in bestimmten Mischungsverhältnissen erreicht worden.

Ich konnte das Mittel bei etwa 80 lokalen Injektionen und 18 Leitungen anwenden. Zu den lokalen Injektionen genügte mitunter die Menge von 1 ccm, um eine nach wenigen Minuten eintretende tiefe Anästhesie zu erzeugen. Mit Ausnahme von einigen Fällen konnten die Extraktionen schmerzlos vorgenommen werden. Einige Patienten klagten über Nachschmerzen.

Bei Leitungsanästhesien trat nach etwa 4 Minuten die Wirkung ein, eine vollständige Anästhesie war aber auch in den meisten Fällen erst nach der üblichen Wartezeit von 10—15 Minuten festzustellen. Mit zwei Ausnahmen konnte auch hier der Eingriff schmerzlos vorgenommen werden.

E X T R A K T I O N E N

Anzahl		völl. Anästh.	Schmerz b. Extr.	Blutung	Anästh. abgeklungen	Nachschmerz	Wundheilung
Lokal	rund 80	n. 2 Min.	4	in einigen Fällen stärker	3/4 bis 1 Stunde	7	gut
Leitung	18	n. 4—10 Minuten	2	„	2 1/2—3 Std.	3	gut

Zur Herstellung der Lösung wird das Salz mit der nötigen Menge destillierten Wassers gemischt; es löst sich nach etwa 1/2 Minute ohne Erwärmung. Ein Sterilisieren der Lösung ist nach Angabe der Hersteller nicht erforderlich, da die gewünschte Sterilität schon dadurch erreicht wird, daß die Ampullen steril und unter Vacuum abgefüllt werden.

Zu Beginn meiner Versuche mußte ich jedoch die Wahrnehmung machen, daß schon wenige Minuten nach Bereitung der Lösung, dieselbe eine immer tiefer werdende rötliche Färbung annahm, was seinen Grund darin hatte, daß das benutzte handelsübliche destillierte Wasser nicht ganz einwandfrei war und zur Zersetzung des Suprarenins führte. Es wurde mir darauf von den Farbwerken „zweimal destilliertes" Wasser, in Ampullen abgemessen, zur Verfügung gestellt. Die Lösung blieb daraufhin klar und zeigte erst nach 1½—2 Stunden eine leichte rötliche Färbung. Ein Nachteil der Lösung besteht aber darin, daß dieselbe in der Spritze nur 1—2 Minuten klar bleibt und auch hier die Rosafärbung auftritt, was eine Verwendung natürlich ausschließt.

Für Vorratslösungen ist das Präparat infolgedessen nicht geeignet und doch ist es oft nicht zu vermeiden, daß eine gerichtete Spritze einige Zeit liegen bleibt, bis man sie zur Injektion braucht. Für den Arzt aber ist es eine zeitraubende und kostspielige Sache, sich dann immer wieder eine neue Lösung herzustellen.

* * *

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Blessing für die Überlassung des Themas vorliegender Dissertation zu danken.

Literaturangabe.

Bauer: „Tropacocain" Österr. U. V. f Z. 1900 H. 2.

Bahrmann: „Ampullenpräparate als Lokalanästhetica unter besonderer Berücksichtigung der Iso-Doppelampulle." Heidelberg, Diss, 1928.

Blessing: „Kritische Bemerkungen über die gebräuchlichsten Lokalanästhetica in der Zahnheilkunde". D. M. f. Z. 1916, S. 1.

Brandi: „Über Novocainwirkung" Zbl. f. Chir. 1930 Nr. 9, S. 529.

Braun: „Lokalanästhesie" 1905.

Braun: „Über einige neuere örtliche Anästhetica" (Stovain, Alypin, Novocain) D. m. W. 1905, S. 1665.

Dorkowsky: „Vorteile und Verwendungsmöglichkeiten gepufferter Novocainlösungen" D. z. W. 1930, Nr. 17, S. 943.

Feldner: „Das Cocain und seine Ersatzpräparate in ihrer Verwendung zu Zahnextraktionen" Heidelberg. Diss 1922.

Fischer: „Über die Herstellung betäubender Lösungen zur Lokalanästhesie" Klin. Wschr. 1928, Nr. 38, S. 1838.

Fischer: „Lokalanästhesie" Fortschr. d. Zahnhlk. 1929, Bd. 5. Nr. 1, S. 59.

Fischer: „Technische Fragen auf dem Gebiet der Lokalanästhesie" Z. R. 1929, Nr. 6.

Fischer: „Lokalanästhesie" Fortschr. der Zahnhk. 1930, Bd. 6, Nr. 1. S. 64.

Gissel: „Über die Abhängigkeit der Novocainwirkung von der Art und Reaktion des Lösungsmittels" Schmerz, Narkose und Anästhesie 1929, Bd. 2 Ref.: Z. R. 1930, S. 1507.

Gros: „Über eine Methode, die anästhesierende Wirkung der Lokalanästhetika zu steigern" M. m. W. 1910, Nr. 39, S. 2042.

Langecker: „Über eine Reaktion des Adrenalins mit Novocain" Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 129 H. 3/4, S. 202.

Läwen: „Die örtliche Anästhesie bei Zahnextraktionen" Arch. f. klin. Chir. 1904, Bd. 72, H. 2.

Läwen: „Über die Verwendung des Novocains in Natriumbikarbonatlösungen zur lokalen Anästhesie" M. m. W. 1910, Nr. 39, S. 2044.

Läwen: „Alte und neue örtliche Betäubungsmittel" Fortschr. d. Ther. 1930, Nr. 6, S. 20.

Müller: „Experimentelle Üntersuchungen auf dem Gebiete der zahnärztlichen Lokalanästhetika“ Ergebnisse der ges. Zahnheilkd. 1922, Bd. 6, H. 3/4.

Münch: „Ist es ratsam, zur Selbstbereitung der anästhesierenden Injektionslösung Tabletten zu verwenden?“ D. z. W. 1930, Nr. 6, S. 298.

Münch: „Die selbstbereitete Einspritzlösung für die örtliche Betäubung am Kiefer“ Z. R. 1930, Nr. 3, S. 85.

Münch: „Prophylaxe in der Lokalanästhesie“ Z. R. 1930, Nr. 29, S. 1253.

Treitel: „Theorie und Praxis der zahnärztlichen Injektionsanästhesie Z. R. 1924.

Wittkop: „Einiges über Ampullenpräparate der Lokalanästhesie Z. R. Nr. 46.

Lebenslauf.

Geboren zu Mannheim am 7. Juli 1908, als Tochter des Professors August Baumgärtner und seiner Ehefrau Else, geb. Scholl, besuchte ich daselbst die Höhere Mädchenschule — Elisabethschule — von 1914 bis zu meinem Übertritt in das Mädchenrealgymnasium Liselotteschule 1921, wo ich 1927 das Abitur bestand. Ich studierte zunächst ein Semester Philologie und trat dann zum Studium der Zahnheilkunde über. Im Wintersemester 1928/29 bestand ich an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg die zahnärztliche Vorprüfung und nach weiteren 4 klinischen Semestern legte ich im Frühjahr 1931 das zahnärztliche Staatsexamen ebenfalls in Heidelberg ab.